

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Februar 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/12242 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61L 24/00,
27/10, 27/12, A61K 6/033

(74) Anwälte: GROSS, Ulrich-Maria usw.; Uexküll & Stol-
berg, Beselerstrasse 4, 22607 Hamburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/07915

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): CA, JP, US.

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. August 2000 (14.08.2000)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.
— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

(30) Angaben zur Priorität:
199 38 704.4 14. August 1999 (14.08.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): IVOCLAR VIVADENT AG [LI/LI]; Bender-
erstrasse 2, FL-9494 Schaan (LI).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ROESSLER, Ralf
[DE/DE]; Rahmengasse 9, 35578 Wetzlar (DE).

(54) Title: COMPOSITION FOR IMPLANTATION IN THE HUMAN AND ANIMAL BODY

(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNG ZUR IMPLANTATION IN DEN MENSCHLICHEN UND TIERISCHEN KÖRPER

(57) Abstract: The invention relates to a composition for implantation in the human and animal body as a bone substitute containing inter alia calcium and phosphorous and comprise in particular mixtures of powders and base liquids. They are suitable for the production of calcium phosphate-cement pastes which cure at room and/or body temperature. The reaction systems contain a powdery base mixture of CaKPO_4 , $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ and $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

(57) Zusammenfassung: Zusammensetzungen zur Implantation in den menschlichen und tierischen Körper als Knochenersatz enthalten u.a. Calcium und Phosphor und bestehen insbesondere aus Mischungen von Pulvern und Anmischflüssigkeiten. Sie sind geeignet zur Herstellung von Calciumphosphat-Zementpasten, die bei Raum- und/oder Körpertemperatur aushärten. Die Reaktionssysteme enthalten eine pulverförmige Basismischung aus CaKPO_4 , $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ und $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

WO 01/12242 A1

Zusammensetzung zur Implantation in den menschlichen und
tierischen Körper

Die Erfindung betrifft Zusammensetzungen zur Implantation in den menschlichen und tierischen Körper.

Diese implantierbaren Zusammensetzungen dienen insbesondere zum Ersatz oder der Reparatur von Knochen oder Zähnen sowie Teilen davon. Besonders bevorzugt werden sie im dentalen Bereich, d.h. bei Zähnen und den Knochen des Kauapparates, und daher als Dentalmaterialien eingesetzt. Die Zusammensetzungen bestehen insbesondere aus Pulvermischungen und Anmischflüssigkeiten, die unmittelbar vor der Anwendung, d. h. der Implantation, zu aushärtenden Pasten vermischt werden. Ein wesentlicher Bestandteil der Pulvermischung bildet ein calciumphosphathaltiges Pulver unterschiedlicher Zusammensetzung. Die Anmischflüssigkeit ist z.B. demineralisiertes Wasser oder eine wässrige Lösung, mit Zusatz von Stoffen, u. a. zur Verbesserung der biologischen Abbaubarkeit und/oder der Beschleunigung der Gewebeintegration. Den Zusammensetzungen können auch Antibiotika und/oder Desinfektiva zur Vermeidung von Infektionen beigemischt werden.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile zu vermeiden, die bei den Implantationssystemen für Knochenersatz entsprechend dem Stand der Technik vorhanden sind. Diese Nachteile sind wie folgt:

5

Bei der Verwendung von Knochenimplantaten aus festem Material ist folgendes nachteilig:

- 10 - Es ist eine aufwendige Anpassung am Implantat oder am Knochengewebe erforderlich, damit die auszufüllende Lücke im Knochengewebe vollständig geschlossen wird.

Bei der Verwendung von Implantaten, die zu Pasten angemischt werden können, ergibt sich der vorgenannte Nachteil zwar nicht, 15 dafür sind hier aber eine Reihe anderer Nachteile wie folgt gegeben:

- 20 - Die Aushärtezeiten der angemischten Pasten sind teilweise sehr kurz, was bei komplizierten Operationen sehr hinderlich ist. Es gibt auch Pasten mit sehr langen Aushärtezeiten, was ebenfalls unerwünscht ist.

- 25 - Die Pasten sind nach dem Einbringen in das Knochengewebe und vor dem Aushärten zum Teil nicht beständig gegen Flüssigkeiten, wie z. B. Blut, d. h. sie nehmen Flüssigkeit auf und erweichen.

- 30 - Die Festigkeiten der ausgehärteten Pasten sind zum Teil nur gering. Insbesondere die Anfangsfestigkeit ist in vielen Fällen zu niedrig.

- 35 - Bei den bekanntgewordenen Implantatmaterialien auf Pastenbasis ist die Geschwindigkeit, mit der die Gewebeintegration und Resorption erfolgt, nur klein.

- Die biologische Abbaubarkeit solcher Implantate ist entweder gar nicht gegeben oder nur gering.

Details hierzu ergeben sich aus dem nachstehend beschriebenen
5 Stand der Technik.

Das im menschlichen und tierischen Körper vorkommende minerali-
sche Knochenmaterial besteht in seinem überwiegenden Anteil aus
einer hydroxylapatitartigen Struktur, wobei die im wesentlichen
10 vorkommenden Elemente Calcium und Phosphor sind. Es kommen jedoch
auch andere Elemente wie Natrium, Kalium, Magnesium und Barium
in der Knochensubstanz vor.

Der Ersatz von verlorenem Knochengewebe durch natürliche Knochen
15 stellt auch heute noch erhebliche Probleme dar. Insbesondere in
der Chirurgie des Kiefers, in der Unfallchirurgie sowie in der
Orthopädie trifft dies zu. Diese Probleme resultieren aus der
begrenzten Verfügbarkeit von autologem Knochen bzw. dem großen
Aufwand bei seiner Gewinnung oder der unzureichenden Qualität bei
20 Verwendung von allogenen Knochen, verbunden mit dem Risiko der
Übertragung von Krankheiten.

Aber auch die derzeit als feste Substanz verfügbaren syntheti-
schen Knochenersatzmaterialien wie Bio-Oss[®], Synthacer[®] oder die
25 Biogläser haben erhebliche Nachteile. Diese bestehen z. B. darin,
daß sie aufgrund ihrer präformierten, granulären Struktur nicht
optimal in die knöchernen Defekte zu implantieren sind. Dies gilt
insbesondere in der Zahnmedizin wegen der beengten Platzverhält-
nisse in der Mundhöhle, wo präformierter Knochenersatz nur sehr
30 schwer zu plazieren ist. Ein weiterer Nachteil dieser zum Teil
gesinterten Materialien besteht darin, daß diese zwar knöchern
integriert, aber nicht vollständig abgebaut und durch natürlichen
Knochen ersetzt werden.

Seit einiger Zeit werden jedoch auch calciumphosphathaltige Pulver benutzt, welche nach Anmischen mit Wasser oder wässrigen Lösungen zunächst als Paste vorliegen und nach einer gewissen Zeit aushärten. Nach der Aushärtung haben diese Materialien im Röntgendiffraktogramm eine strukturelle Ähnlichkeit mit der mineralischen Phase von natürlichem Knochen. Probleme mit dem Einpassen in knöcherne Defekte des Patienten gibt es damit nicht mehr, da sich die Pasten den vorhandenen Strukturen genau anpassen.

10 Nachteile bei den bekanntgewordenen Implantaten auf Pastenbasis, entsprechend dem Stand der Technik, ergeben sich bei den Aushärtezeiten, der Beständigkeit gegen von außen wirkende Flüssigkeiten, der Festigkeit nach dem Aushärten, der Gewebeintegration sowie bei der biologischen Abbaubarkeit. Im Detail wird 15 auf diese Themen nachstehend, bei der weiteren Beschreibung des Standes der Technik, noch eingegangen.

Eines der ersten Implantate auf Pulver- bzw. Pastenbasis ist das 20 von Brown und Chow 1965 erfundene BoneSource[®], bei welchem die Pulverkomponente aus CaHPO_4 und Tetracalciumphosphat besteht. Nach Anmischen mit Wasser entsteht daraus eine aushärtende Zementpaste, deren ausgehärtetes Endprodukt ein nanokristalliner Hydroxylapatit mit einem Calcium/Phosphor-Verhältnis (Ca/P) von 25 1,67 ist (d.h. auf 1,67 Calciumatome kommt ein Phosphoratom). Nachteil eines solchen Calciumphosphat-Zementes ist seine relativ lange Aushärtedauer und die unvorteilhafte Eigenschaft, in der Frühphase des Abbindens zu zerfallen, wenn direkter Kontakt mit Flüssigkeiten stattfindet. Dies gilt insbesondere beim direkten 30 Einbringen in blutende Knochenwunden.

In der Publikation von Driessens et al, Bioceramics Band 9, 1996, Seiten 231-234, werden amorphe Calciumphosphatzemente beschrieben deren Calcium/Phosphor-Verhältnis (Ca/P) < 1 ist. Diese Zemente 35 bestehen aus Mischungen von $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ = Mono-Calciumphosphat-Monohydrat (MCPM) und CaKPO_4 oder Mischungen von MCPM und

Ca₂NaK(PO₄)₂. Sie besitzen infolge ihrer relativ hohen Löslichkeit in Körperflüssigkeiten geringere Druckfestigkeiten als die vorher beschriebenen Zemente mit hohem Ca/P Verhältnis. Die verminderte Druckfestigkeit ist ein Nachteil bei diesen Implantationsmaterialien.

Erwünscht ist hingegen eine gewisse, wenn auch geringe, Löslichkeit solcher Materialien in den Körperflüssigkeiten, da die Materialien dann schneller durch Körperzellen erschlossen werden können, als dies bei Zementen der Fall ist, die in menschlichen bzw. in tierischen Körperflüssigkeiten unlöslich sind und im wesentlichen als osteotransduktiv bezeichnet werden müssen.

Das Systems aus MCPM und CaKPO₄ hat außer dem Nachteil seiner geringen Druckfestigkeit nach dem Aushärten auch den Nachteil, daß seine Verarbeitungszeit weniger als 3 Minuten beträgt.

Diese Verarbeitungszeit ist bei schwierigen Implantat-Operationen eindeutig zu kurz. Das ebenfalls erwähnte System MCPM und Ca₂NaK(PO₄)₂ weist zwar höhere Druckfestigkeiten auf, die Aushärtedauer ist im Vergleich zum System aus MCPM und CaKPO₄ jedoch deutlich zu lang.

Solche Zementsysteme und die nach Aushärtung daraus hervorgehenden Produkte wie Ca(H₂PO₄)₂·H₂O (= MCPM), Hydroxylapatit Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂, und andere sind aus den Patenten US 4,673,355, US 5,053,212 oder EP 0543765 bekannt. Die Resorbierbarkeit dieser Materialien sowie die Aushärtedauer sind, wie erwähnt, jedoch noch nicht zufriedenstellend.

Aus diesem Grund liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, neue implantierbare Zusammensetzungen zu entwickeln, mit denen aushärtbare, calciumphosphathaltige Pasten angemischt werden können. Wichtig waren verbesserte biologische Eigenschaften für den klinischen Erfolg am Patienten, aber auch günstigere Handlings-Eigenschaften für den behandelnden Arzt, z.B. bezüglich

der Aushärtezeit. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung erfüllt diese Forderungen in idealer Weise.

Sie bietet insbesondere die folgenden Vorteile:

- 5
- Da sie zu aushärtenden Pasten angemischt werden kann, ergibt sich eine ideale Anpassbarkeit an die beim Patienten vorhandene Knochenstruktur.
 - 10 - Durch Variation der Zusammensetzung kann die Aushärtezeit verändert werden, was bei der Anwendung außerordentlich vorteilhaft ist.
 - Während des Aushärtens ist die Zusammensetzung beständig
15 gegen von außen einwirkende Flüssigkeiten, wie z.B. Blut, das bei blutenden Knochenwunden auftreten kann.
 - Nach dem Aushärten der Implantatpaste ergibt sich sehr schnell eine hohe Anfangsfestigkeit des Implantats.
20
 - Durch Zusatzstoffe kann die Gewebeintegration wesentlich beschleunigt werden
 - Die besondere Art der Zusammensetzung führt zu einer guten
25 biologischen Abbaubarkeit, deren Geschwindigkeit durch die beigemischten Additive beeinflussbar ist.

Bei den Implantaten entsprechend dem Stand der Technik sind diese positiven Eigenschaften in Kombination miteinander nicht
30 vorhanden, so daß die erfindungsgemäße implantierbare Zusammensetzung einen erheblichen technischen Fortschritt darstellt.

Die erfindungsgemäße implantierbare Zusammensetzung zeichnet sich dadurch aus, dass sie eine Basismischung aus

- 7 -

- (a) CaKPO_4
- (b) $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ und
- (c) $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

5 enthält. Die als Basismischung bezeichnete Kombination von (a), (b) und (c) liegt insbesondere in Form einer Pulvermischung vor.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiter die Zusammen-
stellung geeigneter Mischungen von Calcium und Phosphor enthal-
10 tenden Pulvern mit verschiedenen pulverförmigen Additiven und
Anmischflüssigkeiten, die aus Wasser oder wässrigen Lösungen mit
verschiedenen Zusatzstoffen bestehen.

Hauptmerkmal bei den Calcium und Phosphor enthaltenden erfin-
15 dungsgemäßen Pulvermischungen ist, daß sie als wesentlichen
Bestandteil spezielle Mischungen von CaKPO_4 , $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ und
 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (=MCPM) enthalten, die als Basismischungen bezeich-
net werden. Diesen Basismischungen werden vorzugsweise weitere
calciumphosphathaltige Pulver beigemischt. Es ist jedoch auch die
20 Beimengung anderer Stoffe vorgesehen. Mit den erfindungsgemäßen
Zusammensetzungen werden die vorstehend genannten Nachteile bei
den Zementsystemen entsprechend dem Stand der Technik vermieden.

Eine bevorzugte Pulvermischung der erfindungsgemäßen Zusammenset-
25 zung besteht aus der Basismischung mit Beimischungen von
 $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und/oder CaCO_3 , wobei noch weitere variable Anteile
anderer calciumphosphathaltiger Substanzen und andere Additive
beigemischt sein können. Durch Variation der Mengenverhältnisse
der einzelnen genannten Komponenten lassen sich die Eigenschaften
30 der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einem weiten Bereich
verändern und somit an den jeweiligen Bedarfsfall anpassen.

Weiter enthält die erfindungsgemäße Zusammensetzung vorzugsweise
eine Anmischflüssigkeit, die insbesondere wasserhaltig sein kann.
35 Mit dieser Flüssigkeit kann die Zusammensetzung zu einer Paste
verarbeitet werden, die auf das zu behandelnde Substrat aufge-

bracht, geformt und schließlich gehärtet wird.

Die zum Anmischen und Aushärten verwendeten Anmischflüssigkeiten können, wie erwähnt, Zusatzstoffe enthalten, mit denen die positiven Eigenschaften der Zusammensetzung ebenfalls entscheidend beeinflusst werden können. Dies gilt z.B. bezüglich der biologischen Zugänglichkeit des ausgehärteten Zementes für die körpereigenen Zellen, da hiervon ganz wesentlich die Gewebeintegration abhängt.

Die Anmischflüssigkeit enthält bei einer bevorzugten Rezeptur eine wässrige Lösung von Mannose-6-Phosphat (M-6-P). Bei einigen Rezepturen ist auch vorgesehen, daß der Anmischflüssigkeit Saccharose-Octasulfat beigemischt wird. Es sind auch Mischungen von Mannose-6-Phosphat und Saccharose-Octasulfat in der Anmischflüssigkeit vorgesehen. Die beiden genannten Stoffe können jedoch bei bestimmten Rezepturen auch der Pulverkomponente zugemischt werden. In einer bevorzugten Rezeptur wird das Saccharose-Octasulfat als Natrium- oder Kaliumkomplexsalz verwendet.

Es ist auch möglich, daß der Anmischflüssigkeit Antibiotika und Desinfektiva beigemischt werden, damit es nicht zu Infektionen kommt, solange das Implantat noch nicht in das Gewebe integriert ist. Durch die Implantation von zunächst noch unbelebtem Calcium-Phosphatzement besteht immer das Risiko der Besiedlung mit Keimen, da der Zement noch nicht resorbiert und/oder zellulär bzw. vaskulär erschlossen ist. Es besteht deshalb eine begründete Forderung von der Anwenderseite, solche Materialien mit Stoffen zu versehen, welche eine Keimbesiedelung hemmen oder durch Abgabe keimhemmender oder -abtötender Wirkstoffe in die Implantatumgebung, diese vor Keimbesiedlung schützen oder die Umgebung durch Freisetzung von Medikamenten im Sinne eines Drug Delivery Systems bzw. Wirkstoffdepôts therapieren.

Dies wird dadurch erzielt, daß dem Zementpulver Antibiotika oder andere keimhemmende und/oder abtötende Stoffe wie z.B. Biguanide (z.B. Chlorhexidin) zugemischt werden. Die Antibiotika und/oder Desinfektiva können aber auch der Anmischflüssigkeit, die zum Aushärten des Zementpulvers verwendet wird, beigegeben werden.

Es ist auch möglich, Antibiotika enthaltende bzw. desinfizierende wässrige Lösungen, wie sie auch kommerziell erhältlich sind, als Anmischflüssigkeiten zu verwenden. In diesem Zusammenhang werden vorzugsweise folgende Stoffe benutzt:

Gentamicin enthaltende Injektionslösungen, wie z.B. Duragentamicin 80 und Duragentamicin 160 (von Fa. Durachemie), Tobramycin-Lösungen oder Clindamycin enthaltende Lösungen, wie z.B. Sobelin Solubile 300, 600 und 900mg, oder Metronidazol enthaltende Lösungen, wie z.B. Clont i.v. (von Fa. Bayer) oder auch Metronidazol i.v. (von Fa. Braun). Als desinfizierende Lösung ist eine mit NaCl angesetzte Lavasept Lösung (von Fa. Fresenius) ebenfalls geeignet.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung hat den Vorteil, daß sich insbesondere durch Variation der Mengenverhältnisse von CaKPO_4 und $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ zusammen mit MCPM und ggf. vorhandenen, $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ die Aushärtengeschwindigkeit und die Druckfestigkeit der ausgehärteten Masse im gewünschten Sinne beeinflussbar ist. Hohe Anteile von CaKPO_4 und MCPM ergeben kurze Aushärtezeiten mit einer etwas geringeren Druckfestigkeit. Umgekehrt läßt sich durch höhere Anteile von $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ und MCPM eine größere Druckfestigkeit erzielen, wobei sich etwas längere Aushärtezeiten ergeben.

Weitere Möglichkeiten zur Einflußnahme auf die Systemeigenschaften ergeben sich durch die Zugabe variabler Anteile von CaCO_3 und/oder nanopartikulärem Hydroxylapatit (entsprechend der EP 0 664 133 A1). Höhere Anteile von nanopartikulärem Hydroxylapatit ergeben die gewünschte gute biologische Abbaubarkeit der ausgehärteten Zusammensetzung im Körper des Patienten. Höhere

Anteile von CaCO_3 führen zu einer hohen Festigkeit nach dem Aushärten, wobei sich die Aushärtezeit etwas verlängert.

Ferner zeigte sich, daß die Aushärtegeschwindigkeit der Pulver-
5 /Flüssigkeitsmischung durch die Zugabe von wässriger Na_2HPO_4 -Lösung mit Konzentrationen von insbesondere bis zu 5% deutlich ansteigt, so daß der Operateur die Möglichkeit hat, eine für den vorliegenden Fall optimale Aushärtegeschwindigkeit auszuwählen.

- 10 Aus der Publikation von Martinez et al, J-Cell-Biochem, 59(2), 1995, geht hervor, daß Osteoblasten einen Rezeptor für Mannose-6-Phosphat (M-6-P) besitzen, wobei durch intrazelluläre Signalübermittlung die Knochenneubildung durch Osteoblasten stimuliert wird. Von Young et al., Invest. Radiol. 26(5), 1991, wurde über
15 eine verbesserte Frakturheilung bei Kaninchen durch die Gabe von Saccharose-Octasulfat berichtet. Die Wirkung des Saccharose-Octasulfates soll dabei über die Bindung lokal vorhandener Wachstumsfaktoren wie EGF und FGF (Szabo et al, Scand-J-Gastroenterol, 185, 1991) und/oder Stimulation des endogenen Prostaglandinsystems erfolgen (Stern et al, Am-J-Med, 83(3B), 1987). Die
20 positive Wirkung des Saccharose-Octasulfates auf das Knochenwachstum wurde in der Literatur bisher jedoch noch nicht im Zusammenhang mit Reaktionssystemen für Knochenersatz erwähnt. Insofern ist die Zugabe dieses Stoffes zu der erfindungsgemäßen
25 Zusammensetzung eine bevorzugte Ausführungsform.

Ein weiteres wichtiges Merkmal der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf die Kombination von M-6-P und Saccharose-Octasulfat als Additive für die Basismischung (CaKPO_4 , $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$, MCPM) in
30 Kombination mit $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und CaCO_3 . Das Saccharose-Octasulfat kann in Form einer wässrigen Lösung als flüssige Komponente in den Zement eingebracht oder in Pulverform der mineralischen Pulverkomponente zugefügt werden. Dadurch wird die Aufgabe gelöst, einen Calciumphosphat-Zement mit den erwähnten anwenderoptimierten
35 Aushärteeigenschaften und guter Festigkeit nach dem Aushärten zusammenzustellen, der gleichzeitig über die Fähigkeit verfügt,

- 11 -

Wachstumsfaktoren zu binden.

Dadurch wird ein zellulärer Aufschluß des Implantats über die Neubildung von Blutgefäßen ermöglicht. Zusätzlich werden noch
5 Osteoblasten zur Neubildung von Knochen stimuliert.

Durch diese Kombination wird eine verstärkte biologische Aktivität und damit auch Resorbierbarkeit des synthetischen Knochenersatzmaterials erreicht. Die Beständigkeit gegen
10 Flüssigkeiten, wie z.B. Blut, ergibt sich aus der Kohäsion der benutzten Komponenten.

Als besonders geeignete Rezepturen für die Basismischung (CaKPO_4 , $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ und MCPM) haben sich Mischungen mit folgenden
15 relativen Gewichtsanteilen herausgestellt:

- Der Anteil von CaKPO_4 und $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ an der Gesamtbasismischung liegt zwischen 80% und 65%.
- 20 - Der Anteil von MCPM beträgt dementsprechend 20% bis 35%
- Das Verhältnis von CaKPO_4 zu $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$, bezogen auf die Gesamtmenge dieser beiden Stoffe, kann dabei in weiten Grenzen variiert werden. So kann der Anteil von CaKPO_4
25 zwischen 1% und 99% liegen, wobei dementsprechend der Anteil von $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ zwischen 99% und 1% liegt.

Es ist bevorzugt, die drei Stoffe des Basisgemischs in einem ungefähren molaren Verhältnis von 2 Mol CaKPO_4 , 1 Mol $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$
30 und 1 Mol MCPM einzusetzen.

Die Herstellung der beiden für das erfindungsgemäße Reaktionssystem benutzten Komponenten CaKPO_4 und $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ wird insbesondere wie nachstehend beschrieben durchgeführt.

Herstellung von CaKPO_4

Zunächst wird 1 Mol K_2CO_3 mit 2 Molen CaHPO_4 gemischt, und die Pulvermischung wird bei 1000°C ca. 1 Stunde lang gebrannt. An das
5 Brennen schließt sich ein rasches Abkühlen auf Temperaturen $<700^\circ\text{C}$ an. Die Abkühlzeit darf nicht größer als 1 Minute sein.

Herstellung von $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$

- 10 Das $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ wird analog zu dem CaKPO_4 hergestellt, d.h. es werden für das Brennen und das Abkühlen die gleichen Verfahrensparameter benutzt. Die Pulvermischung vor dem Brennen besteht aus 1 Mol K_2CO_3 , 1 Mol Na_2CO_3 und 4 Molen CaHPO_4 .
- 15 Es ist bevorzugt, dass die in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung enthaltenen Komponenten CaKPO_4 und $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ bei 1000°C gebrannt und dann durch schnelles Abfüllen innerhalb von 1 Minute auf weniger als 700°C gebracht werden.
- 20 Um die biologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Zusammensetzung weiter zu verbessern, können sowohl den Pulvermischungen, als auch den Anmischflüssigkeiten biologisch aktive Proteine wie Wachstumsfaktoren zugemischt werden. In Frage kommen z.B. Fibroblasten Wachstumsfaktor (FGF), knochenmorphogenetische
25 Proteine (BMP's), Schmelzamelogenine oder Elastase-Inhibitoren wie z. B. AEBSF (P 2714, von Fa. Sigma). Knochenmorphogenetische Proteine sind Substanzen, die den Proteinstoffwechsel bei der Synthese von neuem Gewebe in Richtung einer bestimmten Strukturklasse, hier in Richtung Knochenwachstum beeinflussen. Schmelzamelogenine sind ebenfalls knochenmorphogenetische Proteine, die
30 speziell für das Wachstum des Zahnhalteapparates zuständig sind.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen aus Pulvermischungen und Anmischflüssigkeiten ergeben Implantationspasten, die sowohl bei
35 Raum- als auch bei Körpertemperatur abbinden.

- Die ausgehärteten Implantationspasten haben Kompressionsfestigkeiten die abhängig sind von ihrer Zusammensetzung und mehr als 5 MPa betragen können. Sie zeichnen sich durch eine für den Anwender in weiten Bereichen einstellbare Aushärtezeit aus. Eine besondere Ausführungsform stellt die Verwendung einer Pulvermischung nach Beispiel 2 dar, wodurch die Erschließung des zunächst zellulär unbelebten Materials durch Zellen des menschlichen oder tierischen Körpers sehr positiv beeinflusst wird.
- Die Erfindung betrifft schließlich die Verwendung der Zusammensetzung zur Reparatur oder zum Ersatz von Knochen, Zähnen oder Teilen davon. Dabei wird insbesondere so vorgegangen, dass die Zusammensetzung in Form einer Paste auf das ausgewählte Substrat aufgebracht, geformt und gehärtet wird.
- Verschiedene Rezepturen haben sich für die unterschiedlichen Anwendungen als besonders vorteilhaft erwiesen. Nachstehend werden einige der besonders vorteilhaften Rezepturen in den Beispielen 1 bis 10 beschrieben. Es sind jedoch auch andere Rezepturen vorgesehen.

Beispiel 1:

- Basismischung bestehend aus 13,92g CaKPO_4 und 19,93g $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ (entsprechend 41,1 Gew.-% bzw. 58,9 Gew.-% des Gemisches der beiden Stoffe) und 10,41g $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$ (=MCPM) (entsprechend 23,5 Gew.-% MCPM an der Gesamtmenge der Basismischung).

- Die Pulvermischung wird intensiv vermischt, wobei eine Vorvermahlung der einzelnen Pulverbestandteile in einer Kugelmühle erfolgt. Die Aushärtecharakteristik der Zementmischung ergibt sich nach Anmischen von 2g Pulver mit 1ml Wasser in Anlehnung an die ASTM C266-89 (Norm zur Bestimmung der Verfestigung von Leim, Zement und Gips) wie folgt:

1. Aushärtezeit (1.Azt), gemessen mit der leichten Gillmore-Nadel nach 4 Min. 5 Sek.
2. Aushärtezeit (2.Azt), gemessen mit schwerer Gillmore-Nadel,
nach 8 Min. 40 Sek.

Mit der oben beschriebenen Rezeptur und dem gleichen Pulver/-Flüssigkeitsverhältnis erreichen zylindrische Prüfkörper der Dimension Durchmesser 6mm x Höhe 12mm nach 24 stündiger Inkubation in Ringerlösung eine Druckfestigkeit von 10,6 MPa.

Diese Zusammensetzung zeigt somit eine sehr gute Reaktionszeit beim Aushärten und ergibt gute Druckfestigkeiten.

15 Beispiel 2:

Basismischung hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben. Als Anmischflüssigkeit zur Herstellung einer implantierbaren Paste wird jedoch auf 2g Pulver 1 ml einer wässrigen Lösung aus 5mMol Mannose-6-Phosphat (M-6-P) der Firma Sigma verwendet, welche zusätzlich 100µg Saccharose-Octasulfat pro 1 ml enthält.

Die 1.Azt beträgt in diesem Fall 4 Min. und die 2.Azt 8 Min. 10 Sek.

25 Beispiel 3:

Außer den in Beispiel 1 und 2 dargestellten und vorher beschriebenen Pulvermischungen werden weitere Mischungen aus der Basismischung (CaKPO_4 , $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ und MCPM) sowie $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CaCO_3 und CaHPO_4 vorgeschlagen. Als besonders geeignete Pulvermischungen erwiesen sich Kombinationen aus der Basismischung mit Beimischungen von $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in Mengen von 1 bis 60 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtpulvermenge, bzw. Beimischungen von CaCO_3 in Mengen von 1 bis 60 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtpulvermenge.

Vorteilhaft ist auch die Beimischung von Kombinationen aus $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und CaCO_3 zu der Basismischung, wobei der Anteil in Gewichtsprozenten von $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ zwischen 1% bis 30% und der Anteil von CaCO_3 zwischen 30% bis 1% liegt, bezogen auf die Gesamtmischung.

Beispiel 4:

Mischung der folgenden Zusammensetzung: Basismischung bestehend aus: 13,92g CaKPO_4 + 19,93g $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ + 10,41g MCPM mit Zusatz von 11,5g $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Die genannten Komponenten werden in einer Kugelmühle gemischt und gemahlen. Beim Anmischen von 2g dieses Pulvers mit 0,9 ml Wasser ergibt sich eine 1.Azt von 4 Min. 30 Sek. und eine 2.Azt von 11 Min. 15 Sek.

Die Paste kann anstelle von Wasser auch mit 0,9 ml einer wässrigen, 2%igen Na_2HPO_4 -Lösung angemischt werden. Die 1.Azt beträgt dann 2 Min. 45 Sek. und die 2.Azt 7 Min. 25 Sek.

Durch das Zumischen von $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (DCPD) erhöht sich die Kompressionsfestigkeit eines Prüfzylinders (siehe Beispiel 1) auf 16 MPa. Dies ist ein deutlich höherer Wert als in Beispiel 1 erwähnt, bei dem die Rezeptur ohne $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ angegeben war.

Beispiel 5:

Hier handelt es sich um eine ähnliche Pulvermischung wie in Beispiel 4 beschrieben. Anstelle des $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (DCPD) wird jedoch sein Anhydrid (CaHPO_4) verwendet, die übrigen Bestandteile bleiben gleich.

Bei der Anmischung von 2g des Pulvers mit 0,9ml einer wässrigen 2%igen Na_2HPO_4 -Lösung werden die gleichen Aushärtezeiten erreicht, wie unter Beispiel 4 beschrieben, jedoch verringert sich

die Kompressionsfestigkeit auf 6,9 MPa (gemessen wie in Beispiel 1 beschrieben).

Beispiel 6:

5

Hierbei handelt es sich um eine Pulvermischung wie in Beispiel 1 beschrieben, mit einer Zugabe von 10% CaCO_3 .

10 Die 1. Azt beträgt 2 Min, die 2.Azt beträgt 7 Min 45 Sek. Die Kompressionsfestigkeit ergibt sich zu 7,3 MPa nach Inkubation in Ringerlösung über 24 Stunden bei 37°C.

Beispiel 7:

15 Bei dieser Rezeptur handelt es sich zunächst um eine Pulvermischung wie in Beispiel 1 beschrieben, jedoch mit zusätzlicher Zugabe von 6g $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und 6g CaCO_3 . Nach Anmischen von 2g des Pulvers mit 1 ml Wasser ergibt sich eine 1.Azt von 6 Min. 30 Sek. und eine 2.Azt von 12 Minuten.

20

Bei Verwendung der gleichen Pulvermischung, jedoch mit einer 4%igen Na_2HPO_4 Lösung anstelle des Wassers wird eine 1.Azt von 3 Min. 30 Sek. und eine 2.Azt von 9 Min. 15 Sek. erhalten.

25 Beispiel 8:

Bei dieser Rezeptur werden 2g Pulvermischung mit einer Zusammensetzung entsprechend Beispiel 1 mit 1ml Sobelin Solubile 600mg-Lösung angemischt. Die Aushärtezeiten sind im Vergleich zu den
30 in Beispiel 1 genannten Zeiten etwas verlängert. Die 1.Azt ist 6 Min. 30 Sek. und die 2.Azt ist 13 Minuten.

Beispiel 9:

Bei dieser Rezeptur werden 2g Pulvermischung, mit einer Zusammensetzung entsprechend Beispiel 1, mit 1ml Duragentamicin 160 mg-Lösung angemischt. Das Anmischen ergibt bereits nach 15 Sekunden eine Paste guter Konsistenz, die beim Kontakt mit weiterer Flüssigkeit nicht mehr zur Entmischung oder Aufweichung führt. Die Aushärtezeiten im Vergleich zu Beispiel 1 sind unverändert.

10 Beispiel 10:

Bei dieser Rezeptur werden 2g Pulvermischung, mit einer Zusammensetzung entsprechend Beispiel 1, mit 1ml Clont i.v. Infusionslösung (von Fa. Bayer) angemischt. Bereits 15 Sekunden nach Beginn des Anmischens wird eine geschmeidige, fest adherierende Paste erhalten, die bei Kontakt mit Wasser nicht mehr dispergiert. Die Aushärtezeiten sind im Vergleich zu Beispiel 1 etwas verkürzt. Die 1. Azt ist 3 Min 55 Sek und die 2. Azt ist 8 Min.

Patentansprüche

1. Implantierbare Zusammensetzung, die eine Basismischung aus

- (a) CaKPO_4 ,
- (b) $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ und
- (c) $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

enthält.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die Basismischung

- 80 bis 65 Gew.% an der Kombination von CaKPO_4 (a) und $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ (b) sowie
- 20 bis 35 Gew.% an $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (c)

aufweist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, bei der, bezogen auf die Gesamtmenge von CaKPO_4 und $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$, der Gewichtsanteil von CaKPO_4 zwischen 1% und 99% und der von $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ zwischen 99% und 1% liegt.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der die Basismischung in Form einer Pulvermischung vorliegt.

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, die zusätzlich mindestens eine der folgenden Komponenten enthält:

$\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CaCO_3 , CaSO_4 , $\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$, $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,
 CaHPO_4 , nanopartikulärer Hydroxylapatit.

6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die eine Pulvermischung aus der Basismischung mit Beimischung von $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und CaCO_3 enthält und, bezogen auf die Pulvermischung, der Gewichtsanteil von $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ zwischen 1% und

30% und der Gewichtsanteil von CaCO_3 zwischen 30% und 1% liegt.

7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, die eine Pulvermischung aus der Basismischung mit Beimischung von $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ enthält und, bezogen auf die Pulvermischung, der Gewichtsanteil von $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ zwischen 1% und 60% liegt.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, die eine Pulvermischung aus der Basismischung mit Beimischung von CaCO_3 enthält und, bezogen auf die Pulvermischung, der Gewichtsanteil von CaCO_3 zwischen 1% und 60% liegt.
9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, die zusätzlich mindestens eine der folgenden Komponenten enthält:

Mannose-6-Phosphat, Saccarose-Octasulfat, Saccarose-Octasulfat in Form des Natrium- oder Kaliumkomplexsalzes, ein Antibiotikum und ein Desinfektivum.

10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, die zusätzlich eine Anmischflüssigkeit enthält.
11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, bei der die Anmischflüssigkeit wasserhaltig ist.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 10 oder 11, die in Form einer Paste vorliegt.
13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, bei der die Anmischflüssigkeit eine wässrige Lösung von Mannose-6-Phosphat, von Saccharose-Octasulfat oder von einer Mischung von diesen enthält.

14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, bei der die Anmischflüssigkeit eine wässrige Lösung von Na_2HPO_4 enthält.
15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 10 bis 14, bei der die Anmischflüssigkeit mindestens eine der folgenden Komponenten enthält

Mannose-6-Phosphat, Saccharose-Octasulfat, Saccarose-Octasulfat in Form des Natrium- oder Kaliumkomplexsalzes, Na_2HPO_4 , ein Antibiotikum und ein Desinfektivum.
16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, die zusätzlich biologisch aktive Proteine enthält.
17. Zusammensetzung nach Anspruch 16, die als biologisch aktive Proteine Wachstumsfaktoren, knochenmorphogenetische Proteine, Schmelzamelogenine und/oder Elastase-Inhibitoren enthält.
18. Verwendung der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Reparatur oder zum Ersatz von Knochen, Zähnen oder Teilen davon.
19. Verwendung nach Anspruch 18, bei der die Zusammensetzung in Form einer Paste auf das ausgewählte Substrat aufgebracht, geformt und gehärtet wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/EP 00/07915

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L24/00 A61L27/10 A61L27/12 A61K6/033

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 772 746 A (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE) 25 June 1999 (1999-06-25) abstract page 5 table 5	1
A	EP 0 543 765 A (BOLTONG MARIA G) 26 May 1993 (1993-05-26) cited in the application abstract claims; table 1	1,4,5, 18,19
A	WO 99 17710 A (LANDUYT PASCALE VAN ; ROBERT MATHYS STIFTUNG DR H C (CH); BOHNER MA) 15 April 1999 (1999-04-15) the whole document	1,4,5, 10,11, 18,19
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2000

Date of mailing of the international search report

27/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 00/07915

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	C. KNABE, R. GILDENHAAR: "Morphological evaluation of osteoblasts cultured on different calcium phosphate ceramics" BIOMATERIALS, vol. 18, - 1997 pages 1339-1347, XP002155198 page 1339 -page 1340 ----	1
X,P	EP 1 002 513 A (MERCK PATENT GMBH) : 24 May 2000 (2000-05-24) the whole document ----	1,3-10, 12,15-19
A	BERGER,G.; GILDENHAAR,R.: "Resorbable glass ceramics with controlled dissolution" VORTR. POSTER-SYMP. MATERIALFORSCHUNG, vol. 3, - 1991 pages 2621-2623, XP000972626 the whole document ----	1,4,5, 9-11
A	MULLER-MAI,C; BERGER,G.; VOIGT,C.: "The bony reaction to rapidly degradable glass-ceramics based on the new phase Ca ₂ KNa(PO ₄) ₂ " BIO CERAMICS, vol. 10, - 1997 pages 53-56, XP000972623 the whole document -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/07915

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2772746 A	25-06-1999	EP 1042252 A WO 9933766 A	11-10-2000 08-07-1999
EP 0543765 A	26-05-1993	ES 2040626 B JP 7206489 A US 5605713 A	16-05-1994 08-08-1995 25-02-1997
WO 9917710 A	15-04-1999	EP 1023032 A	02-08-2000
EP 1002513 A	24-05-2000	DE 19853832 A JP 2000159564 A	25-05-2000 13-06-2000

PCT/EP 00/07915

IPK 7 A61L24/00 A61L27/10 A61L27/12 A61K6/033

IPK 7 A61L A61K

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

Böhm, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07915

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	C. KNABE, R. GILDENHAAR: "Morphological evaluation of osteoblasts cultured on different calcium phosphate ceramics" BIOMATERIALS, Bd. 18, - 1997 Seiten 1339-1347, XP002155198 Seite 1339 -Seite 1340	1
X,P	EP 1 002 513 A (MERCK PATENT GMBH) 24. Mai 2000 (2000-05-24) das ganze Dokument	1,3-10, 12,15-19
A	BERGER,G.; GILDENHAAR,R.: "Resorbable glass ceramics with controlled dissolution" VORTR. POSTER-SYMP. MATERIALFORSCHUNG, Bd. 3, - 1991 Seiten 2621-2623, XP000972626 das ganze Dokument	1,4,5, 9-11
A	MULLER-MAI,C; BERGER,G.; VOIGT,C.: "The bony reaction to rapidly degradable glass-ceramics based on the new phase $\text{Ca}_2\text{KNa}(\text{PO}_4)_2$ " BIOCERAMICS, Bd. 10, - 1997 Seiten 53-56, XP000972623 das ganze Dokument	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07915

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR 2772746 A	25-06-1999	EP 1042252 A	11-10-2000
		WO 9933766 A	08-07-1999
EP 0543765 A	26-05-1993	ES 2040626 B	16-05-1994
		JP 7206489 A	08-08-1995
		US 5605713 A	25-02-1997
WO 9917710 A	15-04-1999	EP 1023032 A	02-08-2000
EP 1002513 A	24-05-2000	DE 19853832 A	25-05-2000
		JP 2000159564 A	13-06-2000

